Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. H. Franke

INDOLKÖRPERAUSSCHEIDUNG IM HARN BEI EINEM PATIENTEN MIT VEGETATIVER DYSTONIE

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingrid Heitmann
aus Amberg

Würzburg 1967

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. H. Franke

INDOLKÖRPERAUSSCHEIDUNG IM HARN BEI EINEM PATIENTEN MIT VEGETATIVER DYSTONIE

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingrid Heitmann
aus Amberg

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. P. Polzien

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Tag der Promotion: 14. 7. 67

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

II. METHODIK 3

1) Bemerkungen zur Versuchsperson 3

2) Bemerkungen zum verwendeten Psychopharmakon 4

3) Versuchsanordnung 5

III. ERGEBNISSE 10

1) Physiologische Ergebnisse 11

2) Chemische Ergebnisse 11

3) Zusammenfassung der Ergebnisse 28

IV. DISKUSSION 29

V. ZUSAMMENFASSUNG 31

LITERATURNACHWEIS

LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG

In den vergangenen Jahren erfuhr die Hypothese durch eine Reihe von Forschern neuen Auftrieb, daß Schizophrenie sich ergibt oder begleitet wird durch einen biochemischen Defekt, der zur Produktion von abnormen Indolen oder abnormer Beträge normaler Indole führt. Die Ergebnisse verschiedener Experimente erscheinen nicht ganz einheitlich:

So haben z.B. KRALL und LEVER (4) in einer Reihenuntersuchung von je 50 - 100 Patienten von Normalen, Schizophrenen, manisch Depressiven und senilen Psychotikern auf chromatographischem Wege nur unbedeutende Unterschiede von 6-Hydroxyskatol-Sulfat (6HSK) und Indol-3-Acetamid (IAM) im Harn dieser Patienten gefunden.

SPRINCE und Mitarbeiter (13) dagegen hatten durch eine alkalische Extraktionsmethode 6HSK bei Schizophrenen isoliert und entdeckt, daß diese Substanz im Harn seiner Schizophrenen größere Beträge erreichte als bei älteren und jüngeren Normalen, wobei der letztgenannte Personenkreis die geringsten Mengen aufwies.

Die Versuche ergaben weiter, daß IAM in den Chromatogrammen von Schizophrenen ungefähr zweimal so hoch im Harnspiegel vorhanden war wie bei Normalen.

SPRINCE (14,15) behandelte später in zwei ausführlichen Artikeln eine mögliche Beziehung zwischen Indolen und Geisteskrankheit.

Solche möglichen Beziehungen sind auch zwischen Indolkörpern und vegetativer Dystonie nicht ausgeschlossen. In dieser Arbeit soll kein statistisches Material über Ausscheidungsmen-

gen von Indol bei Patienten mit vegetativer Dystonie gesammelt werden, um Vergleiche zu Ausscheidungsmengen normaler Menschen ziehen zu können; sondern hier sollte eine genaue Quer- und Längsschnittuntersuchung bei einem Patienten über mehrere Wochen durchgeführt werden, um Änderungen der Indolkörperausscheidung über 24 Stunden und über längere Zeit aufzuzeichnen.

Da RUGE (9) festgestellt hat, daß z.B. bei Medikation von α- Methyldopa eine Änderung der Phenolsäure- und Indolausscheidung im Harn eintreten kann, wurde in den folgenden Untersuchungen der Einfluß des Librіums auf die Indolausscheidung bei unserem Patienten, der ständig Librium benötigt, untersucht.

Die vegetative Dystonie ist eine Störung des autonomen Nervensystems, die konstitutionell oder erworben sein kann und in vielen Fällen den Boden für vegetative Organneurosen, wie z.B. Asthma bronchiale, Ulcus ventriculi, spastische Obstipation, Dyspepsien, Colica mucosa, Urticaria, angiotonische Neurosen bildet. (STURM, 18)

Tritt die vegetative Dystonie als alleiniges Krankheitsbild auf, so zeigt sie sich bei dem Patienten z.B. durch vegetative Stigmatisation, leichte Erregbarkeit, nervöse Herzbeschwerden, Hypotonie, Handschweiß; ferner durch Atembeschwerden und Kopfschmerzen.

Zu diesen sympathicotonen Symptomen kennt man keine speziellen objektiven Nachweise mehr.-

Die Behandlungsmethode der Wahl bei vegetativer Dystonie ist die Kombination psychischer und medikamentöser Mittel. Dabei unterscheidet WILDER (21) zwischen medikamentöser Unterstützung der Psychotherapie und psychotherapeutischer Unterstützung einer Arzneimittelbehandlung. Wenn auch in der Praxis beide Formen miteinander abwechseln oder sich überlagern können,

sollte man doch immer wissen, welche im Augenblick vorherrscht.

Die Hauptindikation für Medikamente, sogenannte Tranquillizer, sind Angst, Spannungszustände und vegetative Erscheinungen, die nur Symptome tiefer liegender Störungen sind. So wird vielfach bei vegetativer Dystonie zur Unterstützung der Psychotherapie Librium (7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd) verwendet. (FRIEND, 2)

II. METHODIK

1) Bemerkungen zur Versuchsperson

Der hier untersuchte 28-jährige Patient leidet seit Jahren an vegetativen Regulationsstörungen und befindet sich seit 1959 unter ständiger ärztlicher Kontrolle. Die Routine-Untersuchungen in den letzten Jahren, Laborbefunde (BSG, Mineralanalyse, Blutstatus usw.), Röntgenuntersuchung (Thorax und Magen), Herz, Kreislauf usw. entsprachen der Norm. Es handelt sich um einen organisch gesunden Patienten. Lediglich Zeichen ausgeprägter vegetativer Stigmatisation, (nervöse Herzbeschwerden, Hypotonie, Handschweiß und Magenbeschwerden) konnten immer wieder nachgewiesen werden. (Ein Zusammenhang zwischen einem Spontanpneu 1959, der ein halbes Jahr später und nach weiteren acht Monaten zweimal rezidivierte und der vegetativen Regulationsstörung bleibt unklar.)

Nach dem dritten Spontanpneu verstärkten sich die Beschwerden, die Angstzustände traten häufiger auf und es kam zu funktionellen Sexualstörungen.

Der Patient klagte über Atemnot, Schwindel, Beklemmungsgefühl, innere Unruhe mit Steigerung bis zur Angst. Organisch war auch zu der Zeit nichts festzustellen.

Wichtig für unsere Versuche war, daß es in der Eigenart des Patienten lag, ihm übertragene Aufgaben übergenau durchzuführen, so daß wir uns auf die Ausführung der ihm zufallenden Aufgaben verlassen konnten. Der Patient hatte neben dem Sammeln von täglich drei Portionen Harn und dem Protokollieren der Zeiten des Wässerlassens die notwendige Medikamenteneinnahme und die rektal gemessene Aufwachtemperatur exakt aufzuschreiben.

2) Bemerkungen zum verwendeten Psychopharmakon

Da unser Patient bei den beschriebenen Untersuchungen und Ergebnissen des Indols im Harn in physiologischen Dosen und in bestimmten Zeitabschnitten Librium benötigte und dieses Medikament auch weiterhin als Sedativum nicht entbehren kann, wurde es notwendig, den Einfluß des Librums auf die Indolausscheidung zu untersuchen.

Nach FRIEND (2) wird Librium, (7-Chlor-2-methyl-amino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd) mit Erfolg bei Neurosen und Depressionen als Mittel gegen Angstzustände verabreicht. Die Tranquillizer der Benzodiazepinreihe greifen nach KRAUSE (5) selektiv an dem limbischen System des Gehirns an, indem sie dessen Erregbarkeit herabsetzen. Das limbische System hat Beziehung zur Steuerung des affektiven und des Antriebsverhaltens und ist somit nach WAGNER (20) an den emotionellen Reaktionen beteiligt. Durch Dämpfung dieses Systems kommt es zu einer Aggressionshemmung, zumindest aber kommt es zu einer Verminderung der Scheu- und Angstreaktion. (RANDALL, SULKOWITCH, ALTSCHULE, 10)

Das wesentliche Merkmal beim Menschen ist nicht nur eine isolierte Hemmung neurotischer Angst und Spannungszustände, sondern nach MEUSERT (6) eine Harmonisierung der gesamten Persönlichkeit.

Bei unserem Patienten verwendeten wir 10 mg Librium dreimal täglich.

3) Versuchsanordnung

Für unsere Versuche, Indolkörper aus dem Harn zu isolieren und mittels der Dünnschichtchromatographie darzustellen, stand uns der beschriebene Patient mit vegetativer Dystonie zur Verfügung, der verläßlich über Monate Urin sammelte. Der Urin wurde täglich in drei Portionen gesammelt (siehe Seite 15 und Tabellen Seite 16-23) und die Zeiten des Wasserlassens durch den Patienten protokolliert.

So war es möglich, sogenannte Quer- und insbesondere Längsschnittuntersuchungen maximal bis zwei Monate mit Erfolg durchzuführen. Für die Extraktion der gesuchten Substanz aus dem Urin wendeten wir das Verfahren von SCHMID, ZICHA und KRAUTHEIM (12) an; für die Darstellung der Indolkörper bot sich die Dünnschichtchromatographie nach STAHL (16) an. Alle Versuche wurden mit der nun folgenden Methode einheitlich durchgeführt.

Als Adsorbens verwendeten wir Kieselgel G MERCK, welches in Schichten von 300mA nach Anrühren mit destilliertem Wasser aufgetragen wurde und zwar auf quadratische 20 x 20 cm große, gleich dicke Glasplatten. Nach dem Beschichten wurden die Platten in einen Trockenschrank von 105° C gebracht und dann zum Erkalten in einen mit P_2O_5 gefüllten Exsiccator gestellt. Die Platten durften nur verwendet werden, wenn die

Schichten ein gleichmäßiges Aussehen zeigten, die Oberfläche glatt war und keine größeren Körner enthielt.

Für die Extraktion der gesuchten Substanzen verwendeten wir Essigsäureäthylester.

Zum Sammeln der Urinportionen hatte unser Patient vorher Plastikflaschen erhalten (Inhalt ca. 500 ml), die mit 10 ml conc. Salzsäure zur Vermeidung einer eventuellen Veränderung der gesuchten Substanzen am Boden bedeckt waren.

Wir arbeiteten die Urine nach der Ablieferung schnellstens auf oder bewahrten sie höchstens eine Nacht in einer Tiefkühltruhe auf.

Nach Bestimmung der Gesamtmenge der Urinportionen wurden 20 ml von jeder Harnportion in je einen Erlenmeyrkolben gegeben und zur Entfernung der Mucopolysaccharide bis zur Sättigung bei Zimmertemperatur NaCl hinzugesetzt. Der dekandierte Harn wurde dreimal mit 20 ml Essigsäureäthylester im Schütteltrichter extrahiert. Zu diesem 60 ml-Extrakt schütteten wir 3 g wasserfreies Na_2SO_4. Nach Schütteln unter Verschluß wurde der Überstand in Rundkölbchen gegossen und im Rotationsverdampfer bei ca. 25° C bis zum feuchttrockenen Rückstand eingedampft. Diesen nahmen wir dann in 1 ml Essigsäureäthylester auf. Von dem Konzentrat wurden mit einer Mikropipette 50 mm^3 im Mittelbereich einer beschichteten Glasplatte so aufgetragen, daß die Substanz auf eine Strecke von 10 cm verteilt war und der entstehende Strich eine Breite von 3-4 mm nicht überschritt. An beiden Seiten dieses Auftrags setzten wir jeweils 5 mm^3 des extrahierten Konzentrats als Depot und auf dieselben Startpunkte trugen wir anschließend 10 γ Indol in methylalkoholischer Lösung auf. Die trockenen Platten stellten wir in Trennkammern, wo sie sich entwickeln konnten. Durch unsere Versuche haben wir herausgefunden, daß es sich als besonders günstig erwiesen hat, als Fließmittel ein Gemisch aus Chloroform (75 ml) - Methanol (20 ml) - Eisessig

96 % (5 ml) zu verwenden, welches stets frisch zubereitet war.

Außerdem benötigte man Filtrierpapier, das für gleichmäßige Kammersättigung sorgt: Ein glattes, harz- und fettfreies Filtrierpapier im Format 15 x 40 cm wurde u-förmig in den Glastrog gelegt und mit dem Fließmittel getränkt. Unsere chromatographischen Untersuchungen wurden stets bei einer Temperatur von 18-20° C ausgeführt. Sonnenlichteinstrahlungen haben wir vermieden, denn durch sie erzeugte Abdunstungserscheinungen verhindern nach HEYNS und ANDERS (3) und MUENZ (8) einen gleichmäßigen Verlauf des Chromatogramms.

Auf den Kieselgelschichten lag bei Verwendung des oben beschriebenen Fließmittels Indol bei einem Rf-Wert von 0,73. Die Identifizierung des Indols unter den gelaufenen Substanzen geschah in zweifacher Weise:

1. Unter Abdeckung des Mittelbereiches wurden die beiden Seiten-Testchromatogramme mit methyalkoholischer Lösung von 2,6-Dichlorchinonchlorimid besprüht und in Ammoniakatmosphäre entwickelt. Das Indol konnte durch die zusätzlich aufgetragenen 10 γ Reinsubstanz leicht identifiziert werden und zeigte eine violette Färbung an typischer Stelle.
2. Durch Betrachten unter UV-Licht (254 mμ) nach Besprühen mit Formaldehyd erschien Indol an typischer Stelle (Rf-Wert = 0,73) mit einer grünen Fluoreszenz. Dabei muß man wissen, daß die Rf-Wert-Schwankungen bis zu ± 10 % variieren, hervorgerufen durch Fremdionen, Temperaturschwankungen, Verunreinigungen. (CRAMER) (1)

Die Betrachtung unter dem UV-Licht bot den Vorteil, den zu extrahierenden Bereich des Dünnschichtchromatogramms genau quantitativ abkratzen zu können. Dieser Bereich, in dem das Indol lag, wurde nun in der Mittelschicht sorgfältig abgekratzt und quantitativ in ein Zentrifugierglöschen hineingetan. In das substanzhaltige Adsorptionsmittel wurden 4 ml Methanol einpipettiert und das Indol wurde durch fünf

Minuten langes Abzentrifugieren getrennt und abgegossen. Nach Zugabe von 0,5 ml Diazogemisch (hergestellt aus 10 ml Diazo I und 0,25 ml Diazo II) und zwei Tropfen konzentrierter NH_3-Lösung wurde nach 4-5 Minuten die entstehende Gelbfärbung bei 578 mμ im Spektralphotometer EPPENDORF bei einer Schichtdicke von 10 mm gemessen.

Die Auswertung der Extinktionswerte erfolgte aus einer mit Reinsubstanz Indol angefertigten Eichkurve, die wie folgt bestimmt wurde:

1 mg Indol wurde in 10 ml destilliertem Wasser gelöst, entsprechend einer Konzentration von 0,1 mg/cm^3.

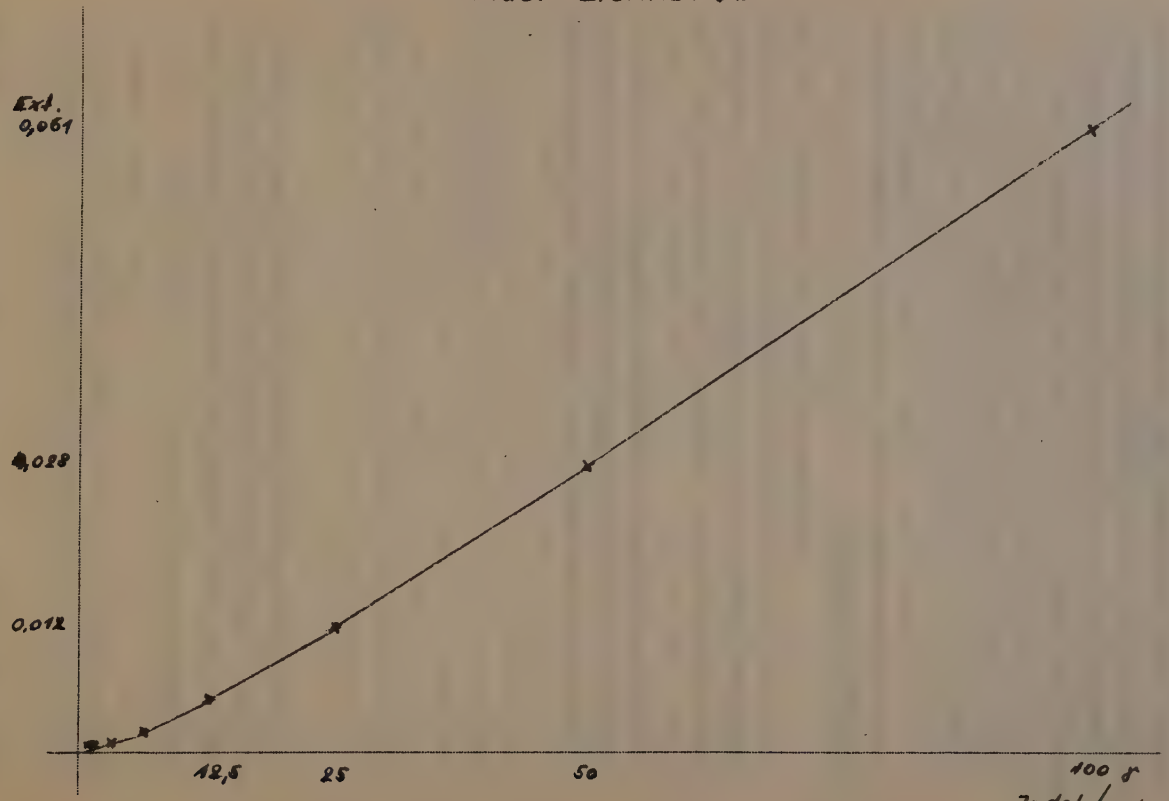
8 ml Lösung wurden gehälftet in 4 ml und 4 ml. Man ergänzt ein Glas, das 4 ml Lösung enthält mit destilliertem Wasser zu 8 ml und verdünnt fortlaufend um die Hälfte so lange, bis man eine Verdünnungsreihe von 8 Proben erhalten hat, die man mit 0,5 ml Diazogemisch versetzt.

Die Extinktionen der Lösungen werden gemessen und auf den Leerwert, der aus 4 ml destilliertem Wasser und 0,5 ml Diazogemisch besteht, bezogen.

Da die Konzentration der ursprünglichen Lösung 400/4 = 100 (γ/ml) beträgt, lassen sich die Konzentrationen der verdünnten Reihe wie folgendermaßen berechnen:

	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8
Konz.	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78
Extinkt.	0,061	0,028	0,012	0,005	0,002	0,001	0,001	0,001

Man gelangt zur Eichkurve, indem man die einander zugeordneten Konzentrationen und Extinktionen in ein Koordinatensystem einzeichnet. Die Konzentrationen werden auf der x-Achse aufgetragen, die Extinktionen auf der y-Achse. Beim Verbinden der einander zugeordneten Werte


Indol - Eichkurve
Ext.
0,061
0,028
0,012
12,5
25
50
100 g
Indol / ml.

ergibt sich die gesuchte Eichkurve für Indol (siehe Seite 9).

Die gefundenen Konzentrationen wurden nun in Absolutmengen umgerechnet: Man multiplizierte sie mit dem dazugehörigen Volumen ($\gamma/cm^3 \times cm^3$).

Die Absolutmengen (γ) wurden durch die Anzahl der Stunden, über die sich die Harnmengen erstrecken, dividiert. So gelangt man zur Absolutmenge/Stunde (γ/h) und kann durch sie Tages- und Nachtharne miteinander in Beziehung setzen.

III. ERGEBNISSE

Untersucht wurden innerhalb eines Zeitraumes von acht Wochen die fortlaufenden Harnmengen nach ihrem Indolgehalt bei dem schon erwähnten Patienten mit vegetativer Dystonie.

Bei den vorliegenden Untersuchungen und Auswertungen des Indolgehalts im Harn nahm der Patient in physiologischen Dosen und in bestimmten Zeitabschnitten Librium ein, das er auch weiterhin als Sedativum benötigt.

Um den Einfluß des Librium auf die Indolausscheidung feststellen zu können, führten wir einen doppelten Blindversuch durch:

Weder Arzt noch Patient wußten, wann Librium eingenommen wurde. Nur das Protokoll gab Auskunft. Der Patient sollte bei Beschwerden und nicht öfters als dreimal täglich 10 mg Librium einnehmen und gleichzeitig die Einnahme des Dragees protokollieren. Er wußte nicht, daß er mit dem Librium S ein Plazebo nahm. Es war ihm lediglich als Spezialform deklariert. Die Reihenfolge der Medikamente war auch dem behandelnden Arzt vor der Auswertung unbekannt, da eine neu-

trale Person die Protokolle über Medikamenteneinnahme abnahm.

1) Physiologische Ergebnisse

Die physiologischen Ergebnisse geben die Librіumdosen pro Tag an und die Temperaturen, die täglich um 7 Uhr morgens gemessen wurden (siehe Seite 13 und 14).

Die Temperaturbestimmung war notwendig, um diese sogenannte Aufwachtemperatur mit der Indolkörperausscheidung des Nachtharns in Beziehung setzen und so eine Parallele zur Arbeit von UNGER (17) ziehen zu können. UNGER hatte bei Untersuchungen am gleichen Patienten bei der Vanillinmandelsäureausscheidung in der Nacht und der darauffolgenden Aufwachtemperatur eine umgekehrte proportionale Abhängigkeit nachweisen können; allerdings nur an den Tagen, an denen keine Librіummedikation erfolgte, sondern ein Plazebo eingenommen wurde. Die rektal bestimmte Aufwachtemperatur setzten wir zu den Tabellen Seite 16-23 mit den Angaben über die Indolmengen der Nachtharne in Beziehung (siehe Seite 25).

2) Chemische Ergebnisse

Mit der beschriebenen Methode der Dünnschichtchromatographie führten wir bei unserem Patienten mit vegetativer Dystonie über acht Wochen den Nachweis der Indolkörper im Harn durch. Die nachfolgenden Tabellen (Seite 16-23) zeigen jeweils die nachgewiesenen Indolmengen der verschiedenen Harne von 24 Stunden in Absolutmengen pro Stunde umgerechnet. Das war notwendig, um die Werte der Nachtharne mit denen der Tagesharne, die sich aus Morgenharn (ca. 6-12^{00} Uhr) und Nachmittags- und Abendharn (ca. 12-22^{00} Uhr) zusammensetzen, vergleichen zu können.

Hauptziel war es, aus den gewonnenen Zahlenwerten die Beziehungen zwischen Tag und Nacht sowie Nacht und Tag statistisch zu erfassen und graphisch darzustellen. Der Korrelationskoeffizient ist Ausdruck solcher Beziehungen und errechnet sich aus der Formel:

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)\,(\sum y)}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \cdot \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}}$$

Die Beziehungen zwischen den Größen x und y sind linear, so können wir nach KÜSTER (5) sie durch die Gleichung $y = a + bx$ darstellen, wobei die Bedingung erfüllt wird, daß $\sum (y-a-bx) = \text{Minimum}$ ist. Durch partielle Differentiation nach a und b sowie zweckmäßige Umformung gelangt man zu den Gleichungen

$$a = \frac{\sum x \cdot \sum xy - \sum x^2 \cdot \sum y}{(\sum x)^2 - n \sum x^2}$$

und

$$b = \frac{\sum x \cdot \sum y - n \cdot \sum xy}{(\sum x)^2 - n \cdot \sum x^2}$$

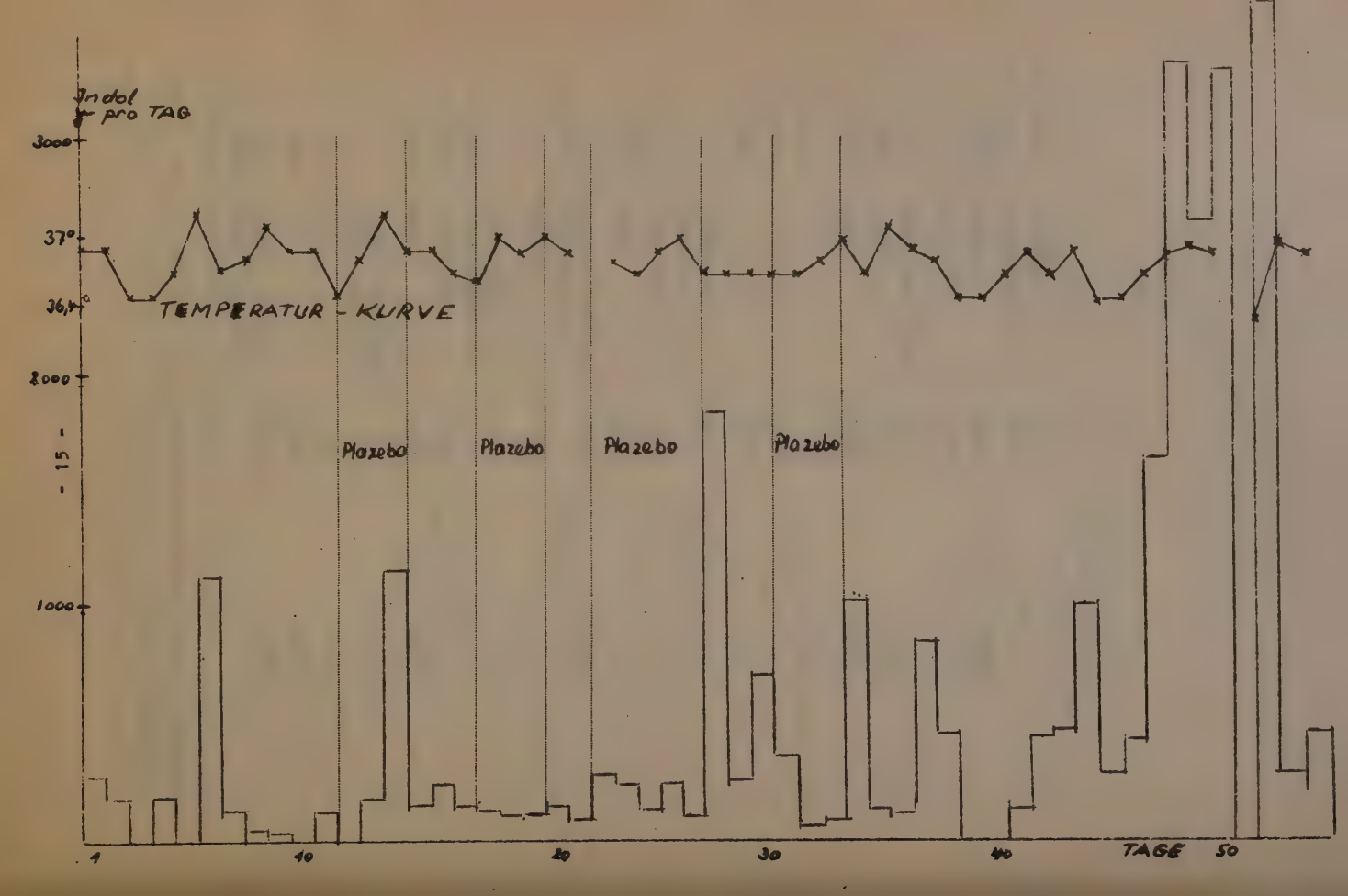
Daraus ergeben sich die Geraden in den graphischen Darstellungen Seite 26 und 27.

Nr.	Tag	je 10 mg Medikament	Zeit (h)			Temperatur (früh 7 h)		absolute Indolmenge pro 24 Std. in γ xx)
1	23.5.	Librium	1030	1300	0030	36,9		271,13
2	24.5.	"	1045	1400	2215	36,9		176,9
3	25.5.	"	634	1400	-	36,5		-
4	26.5.	"	645	1540	2215	36,5		186,13
5	27.5.	"	645	1400	1815	36,65		-
6	28.5.	"	1100	1430	1930	37,15	1	118,6
7	29.5.	"	645	1230	1900	36,7		109,04
8	30.5.	"	1030	1230	-	36,75		33,64
9	31.5.	"	1400	1815	1100 (2x)	37,05		21,94
10	1.6.	"	645	1300	1730	36,9		-
11	2.6.	"	645	1330	1815	36,9		116,0
12	3.6.	LibriumS x)	645	1230	1830	36,5		-
13	4.6.	"	645	1800	2200	36,75		183,78
14	6.6.	"	900	1300	1930	37,15	1	157,5
15	7.6.	Librium	900	1100	2000	36,85		143,66
16	8.6.	"	645	1630	1930	36,85		218,27
17	9.6.	"	645	1230	1715	36,65		130,48
18	10.6.	LibriumS	645	1230	1815	36,6		113,48
19	11.6.	"	645	1245	1745	37		100,17
20	12.6.	"	645	1300	1900	36,85		100,6
21	13.6.	Librium	930	1300	1930	36,95		131,6
22	14.6.	"	800	1400	1845	36,85		89,3
23	15.6.	keine Medikamente						282,6
24	16.6.	"						237,72
25	17.6.	LibriumS	845	1400	1915	36,7		122,38
26	18.6.	"	645	1200	1900	36,9		231,35
27	19.6.	"	645	1150	1915	36,95		93,06

x) LibriumS = Plazebo

xx) Die Messung der Indolwerte über 24 Stunden begann gewöhnlich ab 6_{00} Uhr früh und endete mit der Bestimmung im Nachtharn um 6_{00} Uhr früh des nächsten Tages.

Nr.	Tag	je 10 mg Medikament	Zeit (h)			Temperatur (früh 7 h)	absolute Indolmenge pro 24 Std. in γ
28	20.6.	Librium	830	1000	1300 1945	36,7	1 862,51
29	21.6.	"	900	1300	1900	36,7	263,44
30	22.6.	"	630	1325	1830	36,7	704,41
31	23.6.	LibriumS	645	1200	1715	36,7	362,85
32	24.6.	"	645	1650	2200	36,7	45,0
33	25.6.	"	815	1400	1715	36,75	84,6
34	26.6.	Librium	645	1300	1800	37	1 028,97
35	27.6.	"	915	1230	1915 2000	36,7	118,34
36	28.6.	"	830	1300	1830	37,05	100,8
37	29.6.	"	645	1305	1845	36,85	863,2
38	30.6.	"	645	1715	1815	36,75	449,8
39	1.7.	"	645	1400	1800	36,5	-
40	2.7.	"	645	1300	1830	36,5	-
41	3.7.	"	645	1330	1830	36,7	108,44
42	4.7.	"	830	1400	1815	36,85	434,49
43	5.7.	"	930	1150	1830	36,7	476,76
44	6.7.	"	645	1230	1730	36,85	1 014,4
45	7.7.	"	645	1700	1815	36,45	274,8
46	8.7.	"	645	1545	1845	36,5	414,93
47	9.7.	"	-	1445	1930	36,7	1 660,2
48	10.7.	"	645	1200	1945	36,9	3 374,02
49	11.7.	"	930	1230	1830	36,95	2 687,78
50	12.7.		1100	1500	1930	36,9	3 347,5
51	13.7.	keine Aufzeichnung					
52	14.7.	Librium	645	1300	1830	36,25	3 685,0
53	15.7.	"	645	1400	1830	37	246,55
54	16.7.	"	645	1400	1800	36,9	441,10


Indol
pro TAG
3000
37°
36,4°
TEMPERATUR - KURVE
2000
- 15 -
Plazebo
Plazebo
Plazebo
Plazebo
1000
1
10
20
30
40
TAGE
50

Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge(γ/h) der Indolkörper
1	23.5.	715,1005	471	
2	23.5.	1415,17,1815 1955,23,035,1	512	6,94
3	24.5.	625	285	31,6
4	24.5.	1135	81	
5	24.5.	1355,1430,1745 1835,2015,2332		
6	25.5.	620	290	26,2
7	25.5.	850,1110	210	
8	25.5.	1310,1655,1830 2150,2225	410	
9	26.5.	840,11	224	
10	26.5.	13,1635,1740 1830,2145,2215	438	13,2
11	27.5.	620	213	4,9
12	27.5.	815,1020	172	
13	27.5.	1230,1630,1745 1830,2145	471	
14	28.5.		242	
15.	28.5.	1130		
16.	28.5.			
17	29.5.	625	212	11,3
18	29.5.	855,1140	188	20,7
19	29.5.	1530,1855,2330	481	
20	30.5.	810,920	276	
21	30.5.	1125	58	16,82
22	30.5.	1235,1430,2110	500	
23	30.5.	145,210		

Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge(γ/h) der Indolkörper
24	31.5.	845,1025	266	
25	31.5.	1130	41	21,94
26	31.5.	2245		
27	1.6.	445,640		
28	1.6.	755,10,1110		
29	1.6.	1255,1615,1820 2125,2155		
30	2.6.	620		
31	2.6.	740,1025		
32	2.6.	1245,1615,1755 2210,1830,2145		
33	3.6.	625	200	13,2
34	3.6.	825,1050,1555	284	
35	3.6.	1305,1715,1745 1825,2130,2155	285	
36	4.6.	625	271	
37	4.6.	915,1055,1140	200	
38	4.6.	1355,1610,1715 1825	316	27,1
39	5.6.	625	189	
40	6.6.	650,8	265	
41	6.6.	910,1155	150	
42	6.6.	1330,1430,17 1755,1845,20,21	463	128,6
43	7.6.	715,825	191	
44	7.6.	9,955,1130	125	17,7
45	7.6.	1830,1430,1730 1935,2040,2225	477	

Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge (γ/h) der Indolkörper
46	8.6.	620	213	11,32
47	8.6.	825,10,1145	259	17,9
48	9.6.	620	282	15,5
49	9.6.	1015,1130	209	0
50	9.6.	1315,1515,1740 1830,2130,2230	307	11,86
51	10.6.	625	155	
52	10.6.	940,1150	194	
53	10.6.	14,1615,1740 1825,2120,2245	507	
54	10.6.	2245,23	178	
55	11.6.	623	267	15,13
56	11.6.	840,1030,1140	299	19
57	11.6.	1340,1630,1820 1920,20,22	375	
58	12.6.	625	238	0
59	12.6.	850,955,1150	164	
60	12.6.	1350,1755,1945,20 2155,2355,24	270	7,83
61	13.6.	615,825	264	1,57
62	13.6.	955,1145	180	
63	13.6.	1325,1505,1650 1825,1855,1935 2025,2215,2330	500	7,9
64	13.6.	2330,2345,2350	92	230
65	14.6.	615,710	312	
66	14.6.	810;825,1055	180	
67	14.6.	1245,1525,1710,18 2015,2215,2225	421	

Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge (γ/h) der Indolkörper
68	15.6.	625	235	11,16
69	15.6.	915,1205	244	25,73
70	15.6.	15,1630,1830,21 2225	332	13,7
71	16.6.	620	200	
72	16.6.	845,1045,1150	251	
73	16.6.	1355,1607,1745 1830,2135,2325	275	8,88
74	17.6.	745,815	249	15,22
75	17.6.	9,12	211	32,64
76	17.6.	1445,1745,1845 1935,2345	510	
77	17.6.	2345,24	53	
78	18.6.	625	168	
79	18.6.	745,1035,1155	211	18,03
80	18.6.	1455,1740,1830 2055,2215	311	12,89
81	19.6.	625	258	
82	19.6.	810,955,1140	200	
83	19.6.	1255,1615,19 2130,2335	277	
84	20.6.	645,810	198	10,63
85	20.6.	850,10,1140	111	18,4
86	20.6.	1430,1545,18 2005,055	374	16,8
87	21.6.	645,925	404	123,37
88	21.6.	1110,1145	160	95,5
89	21.6.	1340,1550,1810 2155	487	
90	21.6.	2250	37	

Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge (γ/h) der Indolkörper
91	22.6.	605	303	27
92	22.6.	825,10,1220	303	28,11
93	22.6.	1445,1635,18,1910 2040,2130,2145	436	27,31
94	23.6.	6,615	359	31,68
95	23.6.	830,1120	286	33,75
96	23.6.	1255,1545,1715,18 1830,2125,2215	413	17,65
97	24.6.	620	353	
98	24.6.	920,1145	248	
99	25.6.	450,625	243	5,29
100	25.6.	925,1205	222	22,6
101	25.6.	1415,1625,1820 2140,2315,2330	394	
102	26.6.	620	185	9,2
103	26.6.	725,940,1147	207	39,52
104	26.6.	1330,1745,1845 22,2315	257	55,87
105	27.6.	715,830	302	18,28
106	27.6.	1030,1145	120	
107	27.6.	14,1435,1615,1645 2130,015,030	448	
108	28.6.	730	194	16,91
109	28.6.	1005,1130	160	25,2
110	28.6.	1340,1525,1740 1915,2005,2130	490	
111	28.6.	2315,2330	445	

Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge (γ/h) der Indolkörper
112	29.6.	615	277	
113	29.6.	1130	292	
114	29.6.	1305,1340,1540,16 1850,1925,22,2255	332	75,06
115	30.6.	550,620	144	
116	30.6.	1005,1140	279	
117	1.7.	625	173	59,97
118	1.7.	830,1025	167	
119	1.7.	1315,1720,1820 2209,2220	343	
120	2.7.	625	272	
121	2.7.	740,955,12	231	
122	2.7.	1425,1650,1905 2025,2225	324	
123	3.7.	620	251	
124	3.7.	10,1155	175	
125	3.7.	1335,1745,19,22 2330	241	9,44
126	4.7.	645,805	186	
127	4.7.	910,115	69	12,95
128	4.7.	1445,1530,1920 2345	405	18,8
129	5.7.	745,750,9	350	17,03
130	5.7.	1040	72	23,04
131	5.7.	1220,1405,1430,15 1815,1950,2115,2215	515	25,97

Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge (γ/h) der Indolkörper
132	6.7.	615	334	17,22
133	6.7.	705,1020,1150	430	45,35
134	6.7.	1610,1725,1835 2145,2245	451	
135	7.7.	620	300	102
136	7.7.	745,955,1140	262	
137	7.7.	1545,1815,1825 2130,2215	317	17,81
138	8.7.	630	262	10,64
139	8.7.	845,1100	220	
140	8.7.	1255,1600,1835 1935,2205	422	19,57
141	9.7.	620	317	24,21
142	9.7.	950,1130	220	5,25
143	9.7.	1540,1830,2005 2230	296	11
144	10.7.	620	299	20,64
145	10.7.	1120	219	29,78
146	10.7.	1255,1550,1830 2010,2200,2325	325	203,13
147	11.7.	815	288	88,8
148	11.7.	1020,1115	241	46,59
149	11.7.	1245,1445,1735 1955,0055	380	105,02
150	12.7.	915,1025	320	116,2
151	12.7.	1110,1145	75	33,46
152	12.7.	1300,1455,1630 1745,1850,1930 2200	450	219,51
153	13.7.	620	310	127,76

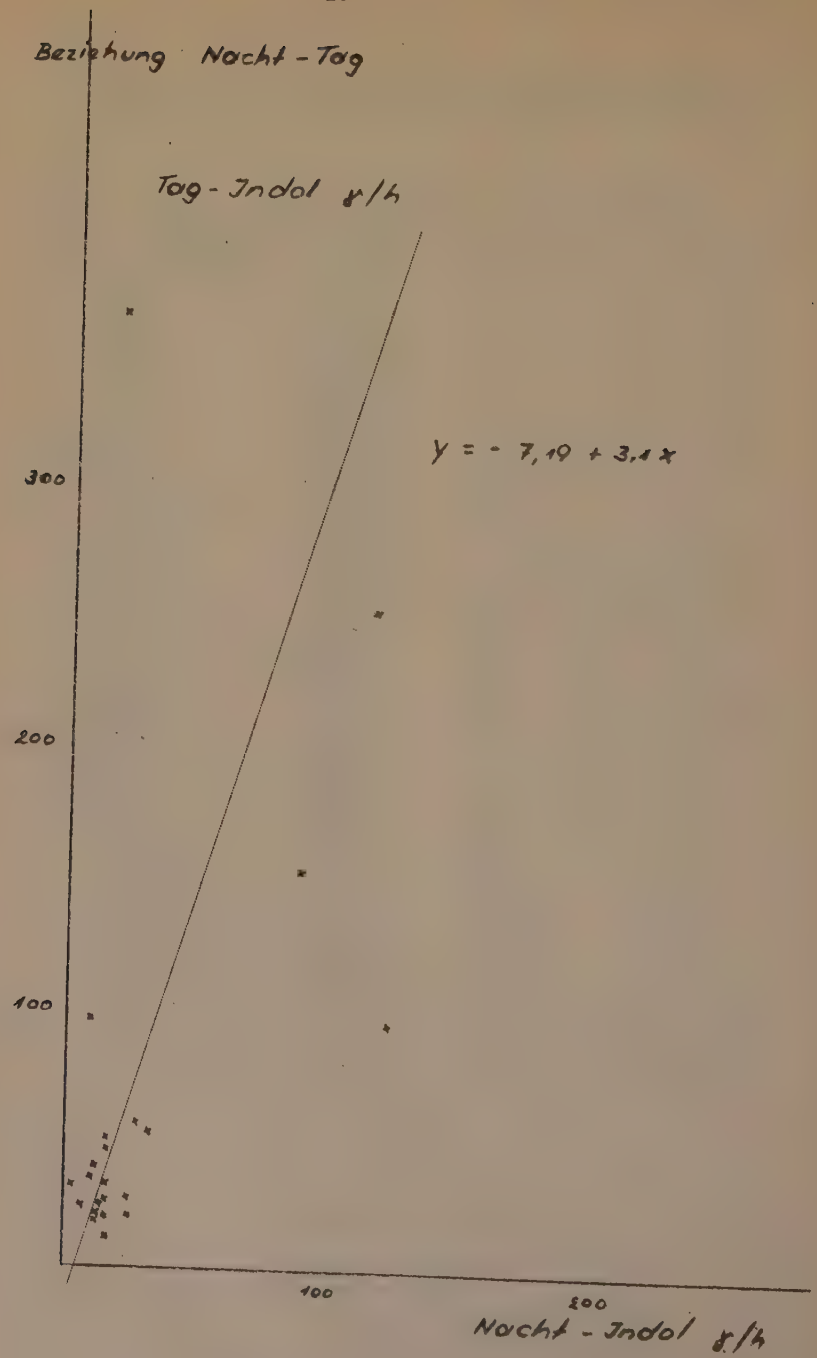
Nr.	Tag	Zeit(h)	Harnmenge(cm^3)	Absolutmenge (γ/h) der Indolkörper
154	14.7.	625	255	18
155	14.7.	845,1045,1145	215	204,76
156	14.7.	1500,1745,1830 2145,2230	346	160,93
157	15.7.	620	220	113,55
158	15.7.	830,1135,2305	215	29,2
159	16.7.	625	254	14,4
160	16.7.	1015	87	9,9
161	16.7.	1225,1615,1840 2100,2210	363	16,34
162	17.7.	625	306	25,22
163	17.7.	905,1045	180	19,9

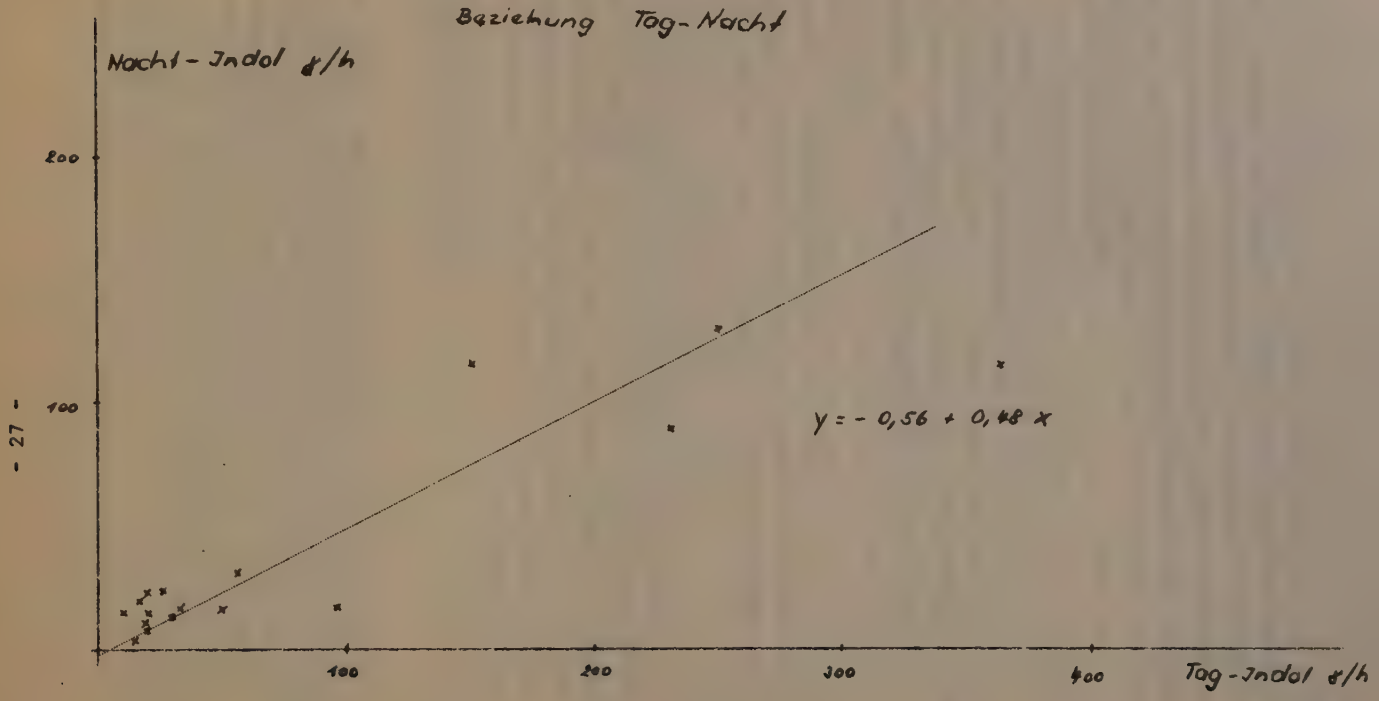
Tag-Nacht-Beziehungen der Indol-Absolutmengen (γ/h)

Zeit	Tag (γ/h)	Nacht (γ/h)
26./27.5.	13,2	4,9
7./ 8.6.	[illegible]	11,32
8./ 9.6.	[illegible]	15,5
16./17.6.	8,88	15,22
22./23.6.	55,42	31,68
26./27.6.	95,35	18,28
4./ 5.7.	31,85	17,01
5./ 6.7.	49,21	17,22
7./ 8.7.	[illegible]	10,64
8./ 9.7.	[illegible]	24,21
9./10.7.	[illegible]	20,64
10./11.7.	232,92	88,8
11./12.7.	151,61	116,2
12./13.7.	252,97	127,76
14./15.7.	365,69	113,55
15./16.7.	29,2	14,4
16./17.7.	26,24	25,22

Nacht-Tag-Beziehungen der Indol-Absolutmengen (γ/h)

Zeit	Nacht(γ/h)	Tag(γ/h)	Temperatur (Grad Celsius)
28./29.5.	11,3	20,7	36,7
7./ 8.6.	11,32	17,9	36,65
8./ 9.6.	15,5	11,86	36,65
10./11.6.	15,13	19	37
14./15.6.	11,16	39,43	-
16./17.6.	15,22	32,64	36,7
19./20.6.	10,63	35,2	36,7
20./21.6.	123,37	95,5	36,7
21./22.6.	27	55,42	36,7
22./23.6.	31,68	51,4	36,7
24./25.6.	5,29	22,6	36,75
25./26.6.	9,2	95,39	37
27./28.6.	16,91	25,2	37,05
3./ 4.7.	1,2	31,85	36,85
4./ 5.7.	17,03	49,01	36,7
5./ 6.7.	17,22	45,35	36,85
7./ 8.7.	10,64	19,57	36,5
8./ 9.7.	24,21	16,25	36,7
9./10.7.	20,64	232,91	36,9
10./11.7.	88,8	151,61	36,95
11./12.7.	116,2	252,97	36,9
13./14.7.	18	365,69	36,25
15./16.7.	14,4	26,24	36,9
16./17.7.	25,22	19,9	36,7


Beziehung Nacht - Tag
Tag - Indol γ/h
y = - 7,19 + 3,1 x
300
200
100
100
200
Nacht - Indol γ/h


Beziehung Tag-Nacht
Nacht-Indol γ/h
200
100
y = - 0,56 + 0,48 x
100
200
300
400
Tag-Indol γ/h

3) Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den Zahlentabellen der physiologischen und der chemischen Ergebnisse lassen sich folgende Quer- und Längsschnittsergebnisse zusammenfassen; nachdem durch den Doppelblindversuch festgestellt werden konnte, daß Librium keinen nachweisbaren Einfluß auf die Indolausscheidung ausübt (siehe Tabelle Seite 13 und 14).

a) Querschnittsergebnisse

Die gewonnenen Zahlenwerte über 24 Stunden zeigen keine gleichmäßige Ausscheidung des Indols im Harn. Ein eindeutiger Rhythmus zwischen der Indolausscheidung im Nachtharn und den übrigen Harnen des Tages ist unverkennbar. Dabei sind die Tagesharnwerte (Absolutmenge in γ/h) gewöhnlich etwa doppelt so hoch wie die der Nachtharne.

Trägt man die einander zugeordneten Werte des Tages und der darauffolgenden Nacht in ein Koordinatensystem ein und rechnet ihre Beziehungen aus, dann liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,7.

Setzt man dagegen die Indolabsolutmengen (γ/h) der Nacht zum darauffolgenden Tag in Beziehung, dann liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,5 (siehe Tabellen Seite 24 und 25 und graphische Darstellung Seite 26 und 27).

b) Längsschnittsergebnisse

Vergleicht man die Zahlenwerte der einzelnen Tage innerhalb der achtwöchigen Untersuchungszeit miteinander, so werden erhebliche Schwankungen sichtbar. Die Absolutmengen pro Tag (γ/24 Stunden) schwanken zwischen 0 und 3685 γ (siehe Tabelle Seite 13 und 14) und lassen keinen harmonischen

Verlauf über diese Zeit erkennen.

Vergleicht man über den selben Zeitraum die Indolausscheidung nur während der Nacht mit den Schwankungen der Aufwachtemperatur (sieben Uhr morgens) (Tabelle Seite 25), so gibt es keine Anhaltspunkte dafür, daß während der Phasen der Librium-medikation oder der des Plazebos eine direkte oder umgekehrte proportionale Abhängigkeit zwischen der Indolausscheidung und der Aufwachtemperatur besteht.

IV. D I S K U S S I O N

Die Frage, ob abnorme Indolbeträge im Harn oder aber erhebliche Schwankungen der Ausscheidungsmengen ein spezieller objektiver Nachweis für das Krankheitsbild der vegetativen Dystonie sind, kann durch unsere Versuche nicht entschieden werden; dazu wären große Reihenuntersuchungen notwendig gewesen.

Hier sollte lediglich festgestellt werden, in welcher Weise Indol bei sorgfältigster Untersuchung innerhalb 24 Stunden (Querschnittsergebnisse) und über mehrere Wochen (Längsschnittsergebnisse) ausgeschieden wird.

Da der Patient als Medikament ständig Librium benötigte, konnte durch den doppelten Blindversuch ein möglicher Einfluß auf die Indolausscheidung ausgeschlossen werden; die graphische Darstellung Seite 17 unterstreicht dies deutlich. Da aber die Indolschwankungen über mehrere Wochen erheblich sind, konnte dies durchaus durch einen infektiösen Prozeß bedingt sein; doch die täglich durchgeführte rektale Temperaturmessung mit ihren minimalen Temperaturschwankungen schließt diese Möglichkeit aus.

Auch das Befinden des Patienten, das erhebliche Schwankungen während der Untersuchungszeit aufwies, bietet

keinen Anhaltspunkt für die enormen Indolschwankungen. So protokollierte der Patient am 9., 28. und 35. Untersuchungstag eine vermehrte Libriummodikation, eine verminderte am 3., 8., 23., 24. und 47. Tag (siehe Seite 13 und 14).

Eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten trat also an drei Tagen, eine Besserung an fünf Tagen ein. Ganz gleich ob der Patient eine Besserung oder Verschlechterung seines Zustandes protokollierte, die Indolwerte waren einmal niedrig, dann wieder hoch oder umgekehrt.

Da der Patient sich in ambulanter Behandlung befand, konnten wir Änderungen in seiner Ernährungsweise nicht kontrollieren, womit sich auch eine vermehrte oder verminderte Eiweißzufuhr unserer Beobachtung entzog, durch die Indolschwankungen verursacht werden können.

Auch besondere körperliche Anstrengungen waren nicht zu überprüfen, sodaß auf dem Wege des Eiweißabbaus im Körper auftretende Indolvermehrungen im Harn sich unserer Kontrolle entzogen.

Da UNGER (19) in Parallelität zu dieser Arbeit Versuche über Vanillinmandelsäure und Aufwachtemperatur am gleichen Patienten durchgeführt hatte und dabei eine umgekehrte Proportionalität zwischen ihnen festgestellt hatte, untersuchten wir eine solche Beziehung zwischen Indol und Aufwachtemperatur, konnten aber keine ähnlichen Verhältnisse vorfinden.

Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit besteht in der Auffindung des Tag- und Nachtrhythmus, wobei am Tage etwa die doppelte Menge Indol pro Stunde ausgeschieden wird wie in den Nachtstunden. Den Grund dafür sehen wir in dem verminderten Stoffwechselvorgang während des Schlafens.

Bei der Beziehung zwischen Tag und Nacht und andererseits Nacht und Tag machte der errechnete Korrelationskoeffizient

klar, daß der vorherige Tag die Nacht determiniert; was die biologische Einheit von Tag und der darauffolgenden Nacht nur unterstreicht.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde ein 28-jähriger Patient untersucht, der seit Jahren an vegetativer Dystonie leidet, sonst aber organisch gesund ist.

Untersucht wurde über acht Wochen der Indolspiegel im Harn und die Ergebnisse in Quer- und Längsschnittsergebnisse zusammengefaßt.

Zur Extraktion des Indols aus dem Harn lehnten wir uns an ein Verfahren von SCHMID, ZICHA und KRAUTHEIM (12); für die Darstellung der Indolkörper verwendeten wir die Dünnschichtchromatographie nach STAHL (16).

Da der Patient ständig Librium zur Medikation benötigte, konnte durch einen Doppelblindversuch der Einfluß des Librium auf die Indolausscheidung im Harn ausgeschlossen werden.

Die Längsschnittsergebnisse ergaben, daß die ausgeschiedenen Indolmengen in 24 Stunden während einer acht-wöchigen Untersuchungszeit zwischen 0 und 3685γ schwankten und diese Schwankungen unharmonisch waren. Sie hatten keine Beziehung zum Befinden des Patienten, noch zu seinen leichten Temperaturschwankungen.

Die Querschnittsergebnisse zeigten einen Tag- und Nachtrhythmus, wobei gewöhnlich die Indolmengen (Absolutmenge pro Stunde) im Tagesharn doppelt so hoch wie im Nachtharn erschienen.

Dabei ergaben die errechneten Korrelationskoeffizienten von Tag/Nacht und Nacht/Tag an, daß in der Regel der Tag die Nacht determiniert.

LITERATUR-NACHWEIS

1) CRAMER, F. : "Papierchromatographie," Weinheim/Bergstr. Verlag Chemie 1952

2) FRIEND, D.G. : Drugs of Choice, 277-278 (1964-65)

3) HEYNS, K.
ANDERS, G. : Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 292, 18 (1951)

4) KRALL, A.R.
LEVER, G.
VILLAVERDE, R.
BILLETT, B.
HOLLYWOOD, W. : JAMA 184, 280-282 (1963)

5) KRAUSE, G. : Therapie der Gegenwart 10 1314-22 (1964)

6) KÜSTER, F.W.
THIEL, A.
FISCHBECK, K. : Logarithmische Rechentafeln (1965)

7) MEUSERT, W. : Medizinische Welt, 1680-83 (1963)

8) MUENZ, Th. : Naturwissenschaften 41, 553 (1954)

9) PFLANZ, M. : Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie Bd. 4 243 (1959)

10) RANDALL, L.O. et al. : zit. nach KRAUSE (1964)

11) RUGE, W.
HARTMANN, F. : Klinische Wochenschrift 41, 856-861 (1963)

12) SCHMID, E.
ZICHA, L.
KRAUTHEIM, J. : West-Europ. Symp. on Clin-Chem. Vol. 12 The clinical Chemistry of Monoamines, Manchester (1962)

13) SPRINCE, H. et al. : Arch. Gen. Psychiat. (Chicago) 2, 268-270, (1960)

14) SPRINCE, H. : Clin. Chemie 7, 203-230, (1961)

15) SPRINCE, H. : Ann. Acad. Sci. (art. 1) 96, 399-415, (1962)

16) STAHL, E. : Dünnschichtchromatographie 1-60, 81-139. 301-310, (1962)

17) SULKOWITCH, M.D.
ALTSCHULE, M.D. : AMA Arch. Psych. 1, 108-115, (1959)

18) STURM, A. : Grundbegriffe der Inneren Medizin G. Fischer Verlag Stuttgart 1963 10. Auflage (Vegetative Dystonie)

19) UNGER, B. : Die Beziehungen zwischen der Vanillinmandelsäureausscheidung während des Schlafes und der Kerntemperatur beim Erwachen. Inaugural-Dissertation, Würzburg, Med. Fak. 1966

20) WAGNER, H. : Medizinische Monatsschrift 16. Jahrgang 10, 655-659 (1962)

21) WILDER : zit. nach PFLANZ (1959)

Herrn Professor Dr. med. P. Polzien
danke ich herzlich für die Überlassung des Thomas und für die Übernahme des Referates.

Im Besonderen möchte ich Herrn
Dr. med. Malwald für seine ständige
Hilfsbereitschaft und seine Beratung
in chemischen Fragen danken.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke
danke ich für die Übernahme des
Korreferates.

LEBENSLAUF

Am 16.11.37 wurde ich als Tochter des Direktors und Dipl.-Brau-Ingenieurs Jakob Scharl und seiner Ehefrau Anny, geborene Willner als erstes von drei Kindern in Amberg in der Oberpfalz geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Hof/Bayern und Amberg/Opf. Von 1947 an besuchte ich die Mädchenoberrealschule der Armen Schulschwestern in Amberg, von 1949-53 die Mädchenoberrealschule in Fürth/Bayern, von 1953-56 das Mädchenrealgymnasium der Ursulinen Würzburg, wo ich 1956 die Reifeprüfung mit großem Latinum ablegte.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich ab 1956 in Würzburg und legte dort 1959 die Zahnärztliche Vorprüfung ab. Mein Studium setzte ich in München und Würzburg fort und beendete es 1963 mit der Zahnärztlichen Prüfung in Würzburg.

Meine erste Assistentenstelle verbrachte ich am Hospital der US-Armee in Würzburg vom November 1963 bis November 1965. Vom Februar 1966 bis zum September 1966 war ich in Uzwil in der Schweiz als Assistenzzahnärztin tätig.

Im Mai 1966 heiratete ich Herrn Dr. Heitmann aus Hamburg-Bergedorf und ich arbeite als Zahnärztin seit 1.1.1967 in Hamburg in der Praxis meines Mannes.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ingrid Heitmann

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143